

## パラインフルエンザ1型の抗体価の上昇を伴い 特異な胸部X線所見を呈した器質化肺炎の1例

奈良県立医科大学第2内科学教室

友田 恒一, 阿児 博文, 濱田 薫  
長 澄人, 鴻池 義純, 佐々木 秀明, 成田 亘 啓

### A CASE OF ORGANIZING PNEUMONIA WITH ELEVATION OF ANTIBODY OF PARAINFLUENZA 1 VIRUS DURING THE COURSE

KO-ICHI TOMODA, HIROFUMI AKO, KAORU HAMADA,  
SUMITO CHO, YOSHIZUMI KOHNOIKE, HIDEAKI SASAKI and NOBUHIRO NARITA

*The 2nd Department of Internal Medicine, Nara Medical University*

Received March 27, 1991

**Summary:** A case of organizing pneumonia is reported. A 74-year-old man was admitted to our hospital complaining of general fatigue and dyspnea of 2 months' duration. Chest roentgenogram on admission revealed interstitial shadow in the left upper-to-middle lung field. Thereafter the chest x-ray shadow showed migration to the left lower lung and right middle lung fields, and superimposition with volume loss of the left lower lung. No pathogenic microorganisms were detected from sputum and throat swabs. No organisms were detected in the blood. Therefore he was set to conservative therapy alone. The antibody titer of parainfluenza virus type 1, initially 1:64, increased to 1:2048 just before bronchoscopy. The histopathological findings of TBLB showed that alveolar spaces were filled with organizing process and that septum was thickened slightly with edema and fibrosis, whose findings were compatible for organizing pneumonia. Prednisolone was begun and marked improvement of chest x-ray findings and clinical symptoms were achieved immediately. But recurrence was seen twice during withdrawal of steroids within six months and he died suddenly of unknown cause. Autopsy could not be performed. Although the pathogenesis of organizing pneumonia has not been determined yet, this case was of interest in two points: first, the chest x-ray finding was thought to be interstitial rather than alveolar process; and second, antibody of parainfluenza virus type 1 fluctuated, suggesting some pathogenetic relation.

#### Index Terms

organizing pneumonia, parainfluenza virus, TBLB, eosinophilic pneumonia, prednisolone therapy

#### はじめに

器質化肺炎は、従来は細菌性肺炎の遷延化像と考えられていたが、最近では明らかな細菌感染が認められない、

いわゆる特発性器質化肺炎<sup>1)</sup>の報告が増加しており、Eplerら<sup>2)</sup>が報告した Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) との異同が注目されている。今回、われわれは移動性の浸潤性陰影と胸水を伴い、経過

中にパラインフルエンザ 1 型ウイルスの抗体価の上昇を認めた器質性肺炎の症例を経験したのでその病因などについて若干の文献的考察を加えて報告する。

症例：

患 者：74 歳，男性

主 訴：全身倦怠感

現病歴：40 歳頃から散発的に喫煙とは無関係に乾性咳嗽が出現，喘鳴はなく冬季に増悪したが放置していた。

1989 年 7 月 14 日，久しぶりに畑仕事をしたところ全身倦怠感，息切れに気づいたが，喀痰，発熱や頭痛などはなかった。同日近医を受診し，胸部 X 線で異常陰影を指摘され当科を受診。精査加療目的にて 8 月 2 日入院。体重減少，盗汗，胸痛，血痰などはなかった。

既往歴：1988 年，高血圧，心筋障害，痔核を指摘されたが放置。

家族歴：特記すべき事なし

職業歴：25 歳から綿ふとん製造

生活歴：喫煙 30 本/日 (20～72 歳 B.I. 1560)，飲酒 2～3 合/日 (35～72 歳)

入院時現症：身長 156.7 cm 体重 42 kg (標準体重 75.3%)。体温 37.0℃ 血圧 100/40mmHg 脈拍 66/分，整。呼吸数 24/分。結膜，咽頭：異常なし。表在リンパ

節：触知せず。心音：清，呼吸音：異常なし。腹部・四肢・神経系：異常なし。

入院時検査所見 (Table 1)：末梢血では正球性正色素性貧血，赤沈の亢進が認められたが，白血球の好酸球比率は正常範囲であった。IgG，IgA は軽度減少していたが，血清 IgE-RIST および IgE-RAST は正常であった。肺機能検査では軽度拘束性換気障害，細気道障害および肺拡散能低下が認められ，PaO<sub>2</sub> も軽度低下していた。喀痰細菌学的検査では一般細菌は正常細菌叢のみで，結核菌，真菌などは陰性であった。

胸部 X 線写真 (Fig. 1)：左上・中肺野中心に輪状影，一部粒状影の混在する間質性陰影があり，右上肺野には肺門から索状影が認められた。また，右下肺野，特に横隔膜の周辺に粗い輪状影が認められた。

胸部 CT 所見 (Fig. 2)：全体に低吸収値領域を認め，多数のプラモ認めた。一部には線状影・網状影があり，蜂巢状所見も認めた。

入院後経過 (Table 2)：当初，肺結核を疑ったが，頻回の喀痰検査によっても抗酸菌は検出されなかった。胸部 X 線上の間質性陰影は左上・中肺野から左中肺野中心となり，また右中肺野の陰影が増強した (Fig. 3)。8 月 22 日の血液ガスも room air にて PaO<sub>2</sub> 49.0 torr PaCO<sub>2</sub>

Table 1. Laboratory data on admission

PBC			Serology		Sputum : bacteria : normal flora		PaCO <sub>2</sub> 33.7 torr
RBC	362×10 <sup>4</sup> /μl		CHA	<4	fungi, AFB(-)		(room air)
Ht	35.5 %		Myco	<40	Cytology : class II		bronchial provocation test : negative
Hb	11.0 g/dl		RF	<9	Immunology		BALF (lt B <sub>5</sub> 8/28):
WBC	6200 /μl		ANF	(-)	PPD	(-)	total cell count : 3.0×10 <sup>6</sup> /ml
st	9 %		LE	(-)	DNCB	(-)	PAM 44.6 %
seg	68		microsome	(-)	PHA	28191/37700 ↓	Lym 51.6 %
eo	1		thyroid	(-)	CD4/8	1.95	Neu 1.1 %
lym	18		CRP	4.2 mg/dl	intradermal skin test :		Eo 2.7 %
mon	4		ENA	(-)	all negative		CD4/8 3.14(blood 1.14)
RET	10 %		ACE	12.6 IU/l	Respiratory function :		Pleural fluid (9/6)
Plt	30.0×10 <sup>4</sup> /μl		IgG	1451.5 mg/dl	%VC	67.9	xanthochromic
ESR	96 mm/hr		IgA	374.3 mg/dl	%RV	81.4	S.G. 1.031
Blood chemistry			IgM	86.1 mg/dl	RV/TLC	44.7	Rivalta (-)
LDH	355 IU/l		IgE	141.2 U/ml	%MVV	73.1	protein 3.45 g/dl
ChE	314 IU/l		CEA	5.8 ng/ml	%TLC	69.5	sugar 125.2 ml/dl
TP	6.3 g/dl		β <sub>2</sub> -MG	2.1 mg/ml	FEV <sub>1.0</sub> %	74.0	LDH 2571 U/l
Alb	48.7 %		CA19-9	25.2 U/ml	%V <sub>50</sub>	32.8	amylase 117 IU/l
α <sub>1</sub>	4.9		SCC	0.4 ng/ml	%V <sub>25</sub>	39.5	WBC 1800 /μl
α <sub>2</sub>	17.1		Viral antibodies		%DL <sub>CO</sub>	20.1	neut 3
β	9.4		Parainfluenza1	(HI)×64	%DL <sub>CO</sub> /V <sub>A</sub>	29.2	eo 2
γ	19.9		Parainfluenza2	(HI)×64	dN <sub>2</sub>	5.95	lym 72
T.Chol	136 mg/dl		Parainfluenza3	(HI)×128	Arterial blood gas		ADA 13.4
TG	74 mg/dl		feces : occult blood(+)		pH	7.42	AFB (-)
BUN	15 mg/dl		urine : normal		PaO <sub>2</sub>	72.5 torr	bac (-)
UA	4.0 mg/dl		ECG : normal		cytology		class II
CRE	0.7 mg/dl						

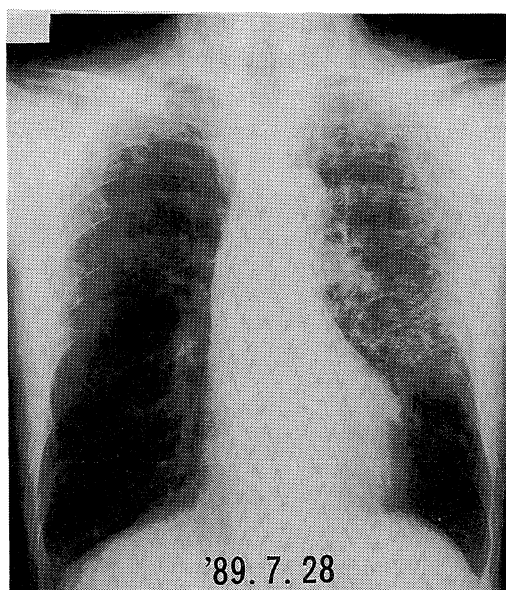


Fig. 1. Chest roentgenogram on admission reveals micronodular shadows in left upper and middle lung field.

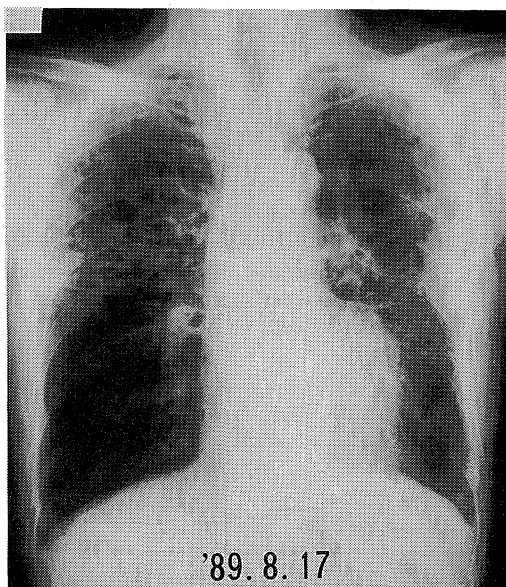


Fig. 3. Chest roentgenogram on 22nd day after admission reveals translocation of irregular shadow from upper lung field to lower lung field and pleural effusion below right hair line.



Fig. 2-a



Fig. 2-b

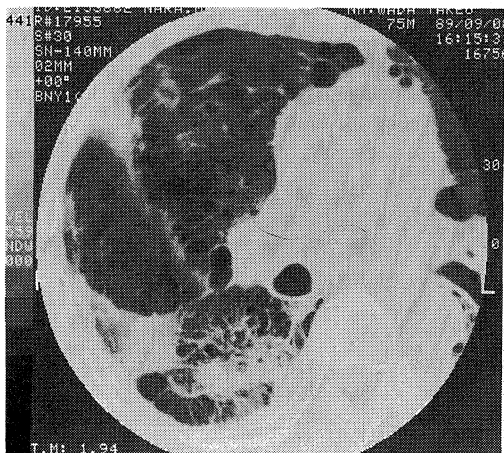


Fig. 2-c

Fig. 2. Chest CT demonstrated multiple cyst-like linear shadow (2-a), irregular high density area at peripheral zone (2-b), and honeycomb-like shadow (2-c).

32.5 torr と悪化し  $O_2$  31/min の投与をしたが、息切れの改善はみられなかった。8月26日には陰影は左中肺野から下肺野へと移動し、肺縮少や、胸水貯留を疑う陰影も出現してきた (Fig. 4)。この間ウイルス抗体価のうちパラインフルエンザウイルス1型の抗体価のみが64倍から2048倍と著明な上昇が認められた。

確定診断のため8月28日に気管支鏡検査を行った。その際に行った経気管支肺生検 (TBLB) により下葉 ( $S^9$ ) から得られた標本ではフィブリンの析出が目立つが、好中球があまりみられない肺炎の像を示し (Fig. 5)、上葉 ( $S^8$ ) から得られた標本では肺胞道から肺腔内にかけ

て器質化した渗出物がみられ、胞隔に軽度の肥厚と細胞浸潤を伴う、いわゆる器質化肺炎の像である (Fig. 6)。

9月14日からプレドニソロン 30 mg/日の投与を開始した。9月25日には血液ガスも room air で  $PaO_2$  77.5

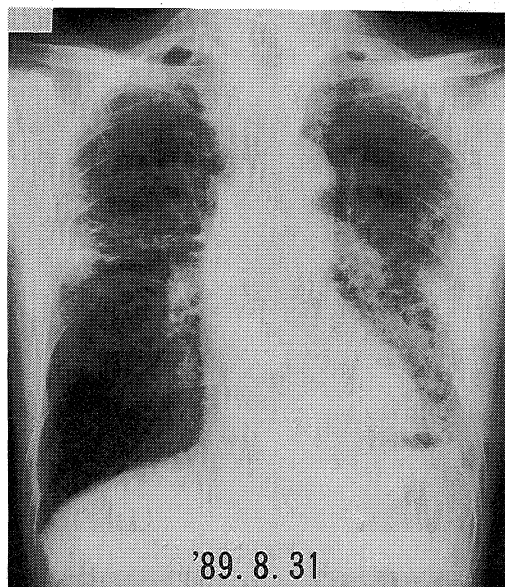


Fig. 4. Chest roentgenogram on 36th day after admission reveals deterioration of irregular shadow and volume loss of left lung with pleural effusion.

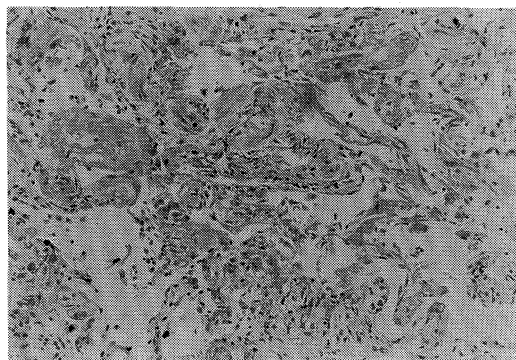


Fig. 5. TBLB demonstrates pneumonia process accompanied with fibrin collection of inflammatory cells (H. E. stain).

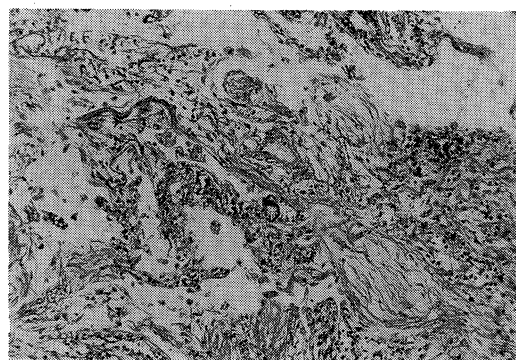


Fig. 6. TBLB demonstrates organizing process from airway to alveolar space which contained of inflammatory cells (E. V. G. stain).

Table 2. Clinical course

Date	1989.8	9		10		11		12		1990.1				
		Bronchoscopy ↓						methylprednisolone ↓ ↓ ↓						
		PSL (mg)		30		25	20	15	40	35	30	25	20	20
CRP	4.7	12.3	4.8	0.2	0.8	2.0	0.0	4.5	0.6	10.5	0.2			
WBC	6200	7100	6300	12100	10700	11500	14600	9000						
LDH	355	286	354	341	473	675	771	1094						
H. parainfluenzae antibody	×64 ×128	×512	×2048 ×1024		×1024		×512							
ABG	room	room	2L/min	2L/min	room	room	0.5L/min	1L/min	1L/min					
PaO <sub>2</sub>	72.5	49.0	77.0	132.5	77.5	59.6	78.3	78.6	97.8					
%VC	67.6				87.0		84.2		90.2					
FEV <sub>1=0</sub> %	69.2				85.1		65.6		81.6					

torr, PaCO<sub>2</sub> 30.0 torr と著明に改善し、胸部X線にも改善がみられた (Fig. 7)。しかしプレドニソロンを漸減していったところ、11月上旬に再び胸部陰影が出現 (Fig. 8)、プレドニソロン 40 mg/日に増量投与し、一時、胸部陰影が消失したが、プレドニソロン漸減中に再び胸部陰影が出現、再燃と考えられた。開胸肺生検を予定したが1990年1月2日、突然心停止が出現し死亡した。家族の協力が得られず剖検は施行できなかった。

## 考 察

本症例は全身倦怠感、呼吸困難で比較的急激に発症し、約1か月の経過で胸部X線上陰影が移動し、かつ肺縮小・胸水貯留を伴い、TBLBにて器質化肺炎と軽度の胞隔炎との所見を認めた症例である。本症例の最終診断および鑑別診断を中心に以下考察を試みる。

一般に肺炎球菌などを起炎菌とする大葉性肺炎は、宿主の状態が好転すると滲出物は融解・吸収されて肺泡領域の構築と機能は回復してくるが、条件によっては滲出物、殊に線維素が多い滲出や出血がある場合にはこれが充分吸収されることなく器質化をきたす。このような病変が広範に生じたものが器質化肺炎である。<sup>3)</sup>

肺炎の器質化の頻度は高くなかったが、1950年代から抗生物質の登場とともに増加しており、その原因としてfibrinなどの融解に関与する好中球の消失が考えられる。近年高齢者の増加、抗生物質の普及により临床上遷延する肺炎が増加しつつあり、その大部分は上述のいわゆる細菌性肺炎の器質化であることは充分考えられる。本症例の場合、いわゆる細菌性肺炎の胸部X線像でもなく、また経過中に一度も起炎菌と考えられる細菌は検出されていず、臨床的には細菌性肺炎の遷延に伴う器質化とは考えにくい。

次に注目を集めているのは、呼吸困難、全身倦怠感、発熱などで急激に発症するものの、膿性痰を欠き、抗生物質に対する反応が悪く、胸部X線上非区域性多発性末梢性陰影を呈し、しばしば陰影が移動し、副腎皮質ステロイド薬投与によりすみやかに改善を示し、生検像にて器質化を認める肺炎であり、原因が不明のことが多く、特発性器質化肺炎として報告が増加している疾患である。<sup>1)4)5)</sup>

Grinblat<sup>6)</sup>らは気管支肺炎を繰り返し、進行する呼吸困難があり、胸部X線上間質性陰影がみられ、临床上DIPを疑ったが、生検にて肺泡腔の器質化および胞隔炎を認めた2例を報告し、従来器質化肺炎は気管支拡張症、肺化膿症、肺癌、肉芽腫性肺炎疾患に伴うものが多かったのに対し、この2例は前記基礎疾患を欠いていること、ま

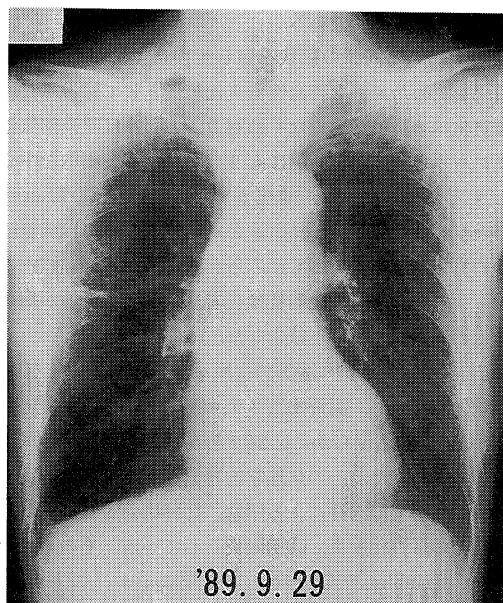


Fig. 7. Chest roentgenogram showing improvement of Irregular shadow and pleural effusion after 12 day's prednisolone therapy.

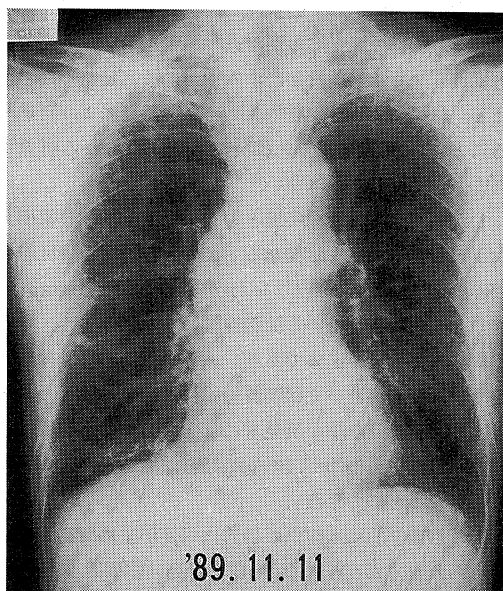


Fig. 8. Chest roentgenogram reveals new irregular interstitial shadow on right lower lung field.

た抗生物質に対して反応せず、副腎皮質ステロイド薬が奏功した経過から細菌性肺炎が原因とは考えられないと考察し、器質化肺炎の組織所見が得られても、原因は必ずしも感染ではないこと、他の胞隔炎との鑑別が必要で

あることを強調している。

Davison<sup>7)</sup>も同様の症状を呈し生検にて肺胞腔内の器質化を認めた8例を特発性器質化肺炎として報告した。器質化は肺胞腔だけでなく肺泡道、ときには呼吸細気管支にもみられ、また胞隔にもリンパ球、形質細胞を中心とする細胞浸潤と線維化がみられた。その際 cryptogenic fibrosing alveolitis と対比し、両者には肺胞腔の器質化、胞隔炎がともにみられるものの、肺胞腔内のはっきりとした器質化病変は後者には少ないことが病理学上の鑑別点であると報告した。

Epler<sup>2)</sup>は2500例の開胸肺生検から病理上 UIP と鑑別が問題であるが、副腎皮質ステロイド薬に対する反応など、臨床的にも明らかに区別できる症例をまとめ BOOP として報告した。その病理学的特徴は①終末細気管支～呼吸細気管支の肉芽による閉塞、②肺泡管～肺泡囊内の散在性の器質化肺炎、③胞隔炎としている。その論文の中で、Grinblat や Davison の報告にふれ、これらも BOOP として考えている。

本症例は臨床的には特発性器質化肺炎ないし BOOP の範疇にあてはまる疾患と考えて矛盾しない点が幾つかある。まず膿性痰、高熱、全身倦怠感などがなく喀痰から有意菌が検出されず細菌性肺炎を疑う所見に乏しかったこと、胸部X線上陰影が消退・移動を示したこと、副腎皮質ステロイド薬投与にすみやかに反応した点などである。経過中、副腎皮質ステロイド薬減量により再燃することは BOOP や器質化肺炎にはよくみられる所見であり、矛盾する点ではない。

しかし本症例を上記疾患と考えた場合、胸部X線所見および組織所見が少し異なる。まず胸部X線は非区域性の移動性陰影を示したが、いわゆる air bronchogram を伴うような均等性ないし肺泡性陰影とはいいい難く、むしろ線状・網状影が主体であり、一部蜂巣状陰影を伴っており、どちらかといえば間質性肺炎を思わせるような像であり、下肺野の縮小所見もこれを支持する。胸部X線所見からは器質化肺炎、BOOP、好酸球性肺炎などを積極的に疑うことはできない。

次に組織学的に本症例の器質化病変が主に肺胞腔内に認められた点が従来の BOOP や特発性器質化肺炎と異なる。Grinblat の提唱した organizing-pneumonia like process、あるいは Epler らの BOOP は器質化病変が認められるものの、肺泡道から細気管支を中心とした変化であり、また胞隔の細胞浸潤もみられたが、肺胞腔内の変化はそれほど強調されていない。Davison は cryptogenic organizing pneumonitis は cryptogenic fibrosing alveolitis とは肺胞腔内の病変などから明らか

に鑑別できると考えており、器質化肺炎では肺胞腔内の変化を重視しているようであり、その点では本症例と類似するところがあるが、本症例ほど肺胞腔の変化が目立つとはいえない。

他に鑑別すべき疾患としては好酸球性肺炎がある。とくに Carrington ら<sup>9)</sup>が提唱した慢性好酸球性肺炎は、中年女性で、体重減少・全身倦怠感・呼吸困難・盗汗などの特徴的所見を有し、病理組織所見では好酸球が肺胞腔、末梢気腔、肺隔、血管周囲に高度に浸潤するのに加え、間質に線維芽細胞の増殖、コラーゲンの沈着からなる器質化がみられ、しばしば細気管支内腔の肉芽組織による閉塞がみられる。好酸球の存在を除けば BOOP ないし器質化肺炎とあまり変わらない所見であり、われわれも以前、好酸球性肺炎の経過中に器質化病変を認めた症例を報告している<sup>9)</sup>。北川<sup>10)</sup>は Epler の提唱した BOOP における本質的な病変は(細気管支)胞隔炎であり、器質化を示している気道末端への滲出は副次的な病変であるという基本的立場にたち、BOOP を好酸球の目立たない好酸球性肺炎の範疇で論じている。本症例は胞隔の変化は勿論あるが、やはり肺胞腔内の器質化病変が主体であり、北川のいう病変とも少し異なる。

以上から、本症例は臨床症状、胸部X線所見および喀痰検査などから細菌性肺炎とは考えにくい、胞隔の変化が乏しく肺胞腔内の器質化病変が主体である病理組織所見からみると、現在われわれが認識している肺疾患の中ではやはり肺胞腔性肺炎の遷延化が一番考え易い。最終的な結論を下すためには、抗生物質の投与されている今日の細菌性肺炎の late phase の病理組織像を検討する必要があると思われる。

最後にパラインフルエンザ・ウイルス (PIV) について若干の考察を加えたい。PIV は気道上皮に親和性を持ち、一般に小児の下気道感染症をきたす。頻度の高いものにクループと細気管支炎がある。しかし肺胞上皮に対する親和性は低く、気管支肺炎の頻度は少ない<sup>11)</sup>。3型は重症免疫不全の患者において肺炎を起こすことはまれではないが<sup>12)</sup>、我々の症例に認めたパラインフルエンザウイルスは、1型であること、TBLB 像に巨細胞、核内封入体、肉芽腫様病変が認められなかったことなどから考えて直接肺炎を起こした可能性は低いと考えられる。

しかし、BOOP ないし器質化肺炎の成立にウイルスが関与していることを示唆する報告がある。アデノウイルス感染症の後に閉塞性細気管支炎や follicular bronchiectasis の合併が多いことは、臨床的<sup>13)</sup>にも動物実験<sup>14)</sup>でも報告されている。Epler も閉塞性細気管支炎の原因の1つにウイルスをあげている。パラインフルエン



ザに伴う明らかな器質化肺炎の報告はみあたらないが、気管支炎や細気管支炎に伴う器質化病変をきたすことは可能性として十分考えられる。最近アデノウイルスのDNA probeを用いたin situ hybridization法で急性期の肺炎の肺局所からアデノウイルスの存在が証明されているが、慢性期や気管支拡張症の時期では検出できなかったという報告がなされている<sup>15)</sup>。今後、器質化肺炎の病因の一つとしてウイルスが関与している可能性について検討する必要があると思われる。

## 結 語

移動する浸潤影と胸水を伴った器質化肺炎の1例を経験したので報告した。経過中にパラインフルエンザ1型の抗体価が有意に上昇し、器質化肺炎への関与も疑われた。

## 文 献

- 1) 山村淳平, 杉田博宣, 河端美則: 特発性器質化肺炎の臨床的検討. 日胸. 47: 123, 1988.
- 2) Epler, C. R., Colby, T. V. and McLoud, T. C.: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. N. Eng. J. Med. 312: 152, 1985.
- 3) Gross, P. and Benz, E. J.: The concept of organizing pneumonia. Arch. Path. 72: 607, 1961.
- 4) 神田哲郎, 力竹輝彦, 副島佳文: TBLBにて肺胞腔内器質化がみられた肺炎の検討. 気管支学 9: 53, 1987.
- 5) 中村秀範, 佐々木秀樹, 塚本東明: 無気肺様陰影を呈した特発性器質化肺炎の1例. 気管支学 10: 200, 1988.
- 6) Grinblat, J., Mechlis, S. and Lewitus, Z.: Organizing pneumonia like process. Chest 80: 259, 1981.
- 7) Davison, A. G., Heard, B. E. and McAllister, W. A. C.: Cryptobenic organizing pneumonia. Q. J. Med. 52: 382, 1983.
- 8) Carrington, C. B., Addington, W. W. and Goff, A. M.: Chronic eosinophilic pneumonia. N. Eng. J. Med. 280: 878, 1969.
- 9) 小林秀明, 阿児博文, 濱田 薫: 器質化肺炎ないしBOOP様の所見を呈した好酸球性肺炎の1例. 日胸. 1991 (掲載予定).
- 10) 北川正信: 器質化肺炎—好酸球性肺炎の新しい見方とBOOP批判. 呼吸と循環 37: 387, 1989.
- 11) Henderson, F. W.: Pulmonary infections with respiratory syncytial virus and the parainfluenza viruses. Sem. Resp. Infect. 2: 112, 1987.
- 12) Komatsu, S.: Studies on parainfluenza virus pneumonia in children. Sci. Rep. Res. Inst. Tohoku Univ. 17: 137, 1970.
- 13) Becrofo, D. M. O.: Bronchiolitis obliterans, bronchiectasis and other sequelae of adenovirus 21 infections in young children. J. Clin. Pathol. 24: 72, 1971.
- 14) Castleman, W. L.: Bronchiolitis obliterans and pneumonia induced in young dogs by experimental adenovirus infection. Am. J. Pathol. 119: 494, 1985.
- 15) Hogg, J. C., Porter, I. H. and Dunnill, M. S.: Insitu hybridization studies of adenoviral infections of the lung and their relationship to follicular bronchiectasis. Am. Rev. Resp. Dis. 139: 1531, 1989.